

Статины и когнитивные функции: имеются ли ассоциированные расстройства или защита от деменции?

М.В. Леонова[✉]

Межрегиональная общественная организация «Ассоциация клинических фармакологов России»
✉anti23@mail.ru

Аннотация

Обсуждение. Статины широко применяются в клинической практике в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Вместе с тем в 2012 г. Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (Food and Drug Administration) опубликовало заявление о редких когнитивных нарушениях у некоторых пациентов, связанных с приемом статинов, по данным постмаркетинговых отчетов, и приняло решение о внесении информации о несерьезных и обратимых когнитивных побочных эффектах статинов в инструкции. С тех пор продолжается активное изучение эффектов влияния статинов на когнитивные функции для оценки клинической значимости и факторов риска этих неблагоприятных эффектов.

Цель. Представить научный обзор данных о влиянии статинов на когнитивные функции в доказательствах разного уровня.

Материалы и методы. Для написания данного обзора был осуществлен поиск зарубежных публикаций в международных системах поиска (PubMed и проч.) с 1999 г. Обзор основан на анализе крупных наблюдательных и рандомизированных клинических исследований (РКИ), а также ряда метаанализов по оценке влияния статинов на когнитивные функции.

Результаты. С 2000 г. стали появляться публикации серии случаев развития нейрокогнитивных нарушений на фоне применения статинов. Они проявлялись чаще всего в форме транзиторной или кратковременной амнезии, но также и другими симптомами (депрессия, безрадостность, безнадежность, агрессия, тревожность, беспокойство, раздражительность, повышенная эмоциональная реактивность, потеря интереса к деятельности, общению и даже склонность к суициду). Когнитивные нарушения наблюдались через несколько месяцев после начала терапии статинами или после увеличения дозы препаратов и были обратимыми после прекращения терапии статинами. В дальнейшем проводился целый ряд ретроспективных исследований «случай–контроль» и проспективных когортных исследований по оценке влияния статинов на когнитивные функции. Большинство из них показали защитное влияние статинов на развитие деменции и болезнь Альцгеймера у пациентов с нормальными когнитивными функциями. В нескольких РКИ, учитывавших когнитивные функции в качестве вторичных исходов, не удалось обнаружить статистически значимого риска снижения когнитивных функций или развития деменции, а также улучшения у пациентов с установленной деменцией при использовании статинов. Метаанализы наблюдательных исследований и РКИ также не показали негативного влияния статинов на когнитивные функции и развитие деменции.

Заключение. Текущие данные поддерживают гипотезу, что статины потенциально ответственны как за обратимые кратковременные когнитивные нарушения, так и за снижение риска деменции. Дополнительные РКИ будут необходимы для окончательного определения глобального воздействия статинов на когнитивные функции и определения индивидуальных факторов риска.

Ключевые слова: статины, когнитивные функции, деменция, метаанализы, наблюдательные исследования, рандомизированные клинические исследования.

Для цитирования: Леонова М.В. Статины и когнитивные функции: имеются ли ассоциированные расстройства или защита от деменции? Consilium Medicum. 2019; 21 (10): 67–73. DOI: 10.26442/20751753.2019.10.190435

Review

Statins and cognitive functions: are there associated disorders or protection from dementia?

Marina V. Leonova[✉]

Interregional Public Organization “Russian Association of Clinical Pharmacologists”
✉anti23@mail.ru

Abstract

Background. Statins are widely used in clinical practice in cardiovascular disorders treatment. Along with this in 2012 Food and Drug Administration released a statement about rare cognitive disorders in some patients that were associated with statins use according to postmarketing reports. The decision was made to include mild and reversible cognitive side effects in product instructions. Alongside that active study of statins influence on cognitive functions for evaluation of clinical significance and risk factors of these adverse effects is going on.

Objective. To present scientific literature review of statins influence on cognitive functions in different levels of evidence.

Materials and methods. A literature search for foreign publications was performed in international search systems (PubMed and others) from year 1999 in order to write the review. The review is based on analysis of large observational and randomized clinical studies (RCS) as well as several metaanalyses of statins influence on cognitive function evaluation.

Results. Since year 2000 publications on series of cases on neurocognitive disorders development after statin use have emerged. The disorders were presented mostly by transient or short amnesia or also by other symptoms (depression, joylessness, despair, aggression, anxiety, psychic tension, irritability, increased emotional reactivity, loss of interest in activities, in communication, or even suicide behavior). Cognitive disorders were observed after several months of treatment with statins of after dosage increase and were reversible after discontinuation of statins therapy. Further a number of retrospective case-control studies and prospective cohort studies of statins influence on cognitive function were performed. Most of them showed statins protective effect on dementia development in patients with Alzheimer disease and in patients with normal cognitive function. In some RCS taking account of cognitive functions as secondary outcomes no significant risk of cognitive function decrease or dementia development as well as no improvement in patients diagnosed with dementia after statins use were observed. Metaanalyses of observational studies and RCS did not also show negative impact of statins on cognitive function and dementia development.

Conclusion. The present data supports the hypothesis that statins are partly related both with reversible cognitive side effects and with dementia risk decrease. More RCS are necessary for final decision on statins global impact on cognitive function and determination of individual risk factors.

Key words: statins, cognitive function, dementia, metaanalyses, observational studies, randomized clinical studies.

For citation: Leonova M.V. Statins and cognitive functions: are there associated disorders or protection from dementia? Consilium Medicum. 2019; 21 (10): 67–73. DOI: 10.26442/20751753.2019.10.190435

Как известно, повышенный уровень холестерина – основной фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний, смертность от которых остается достаточно высокой

во всем мире. Статины являются наиболее эффективными лекарственными средствами, снижающими уровень холестерина и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), и

они тесно связаны со снижением риска развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, их осложнений и смертности от них. В дополнение к эффектам снижения уровня холестерина ЛПНП статины также снижают уровень триглицеридов и увеличивают уровень липопротеинов высокой плотности, а также оказывают многочисленные положительные плейотропные эффекты на организм (улучшают эндотелиальную функцию, стабилизируют атеросклеротические бляшки, индуцируют ангиогенез и пр.) [1]. Таким образом, статины представляют препараты первого выбора для лечения гиперлипидемии в первичной и вторичной профилактике ишемической болезни сердца.

Несмотря на позитивные эффекты статинов в 2012 г. Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (Food and Drug Administration – FDA) опубликовало заявление о редких когнитивных нарушениях у некоторых пациентов, связанных с приемом статинов, по данным постмаркетинговых отчетов [2]. FDA приняло решение о внесении информации о несерьезных и обратимых когнитивных побочных эффектах статинов (потеря памяти, спутанность сознания и т.д.) в инструкции. Однако FDA продолжает полагать, что сердечно-сосудистые преимущества статинов перевешивают эти небольшие повышенные риски [2].

Холестерин, статины и когнитивные функции

Мозг человека содержит около 25% общего холестерина в организме. Холестерин является основным липидным компонентом миелиновой оболочки и мембран нейронов и астроцитов, участвует в формировании митохондриальной функции и экспрессии рецепторов нейротрансмиттеров, участвует в регуляции проницаемости ионных каналов, передаче сигналов головного мозга и периферических клеток, транспорте антиоксидантов [3]. Липопротеины имеют очень ограниченную проницаемость гематоэнцефалического барьера. Следовательно, практически весь мозговой холестерин локально синтезируется в астроцитах, которые являются основным источником холестерина для нейронов. В качестве альтернативы высокие уровни холестерина ЛПНП могут повредить гематоэнцефалический барьер за счет механизмов воспаления, способствуя проникновению сывороточного холестерина в мозг.

Считается, что холестерин является важным фактором в регуляции продукции β -амилоида: высокий уровень холестерина связан с увеличением образования и отложения β -амилоида, тогда как более низкий уровень холестерина уменьшает повреждение мембран белком-предшественника амилоида [3].

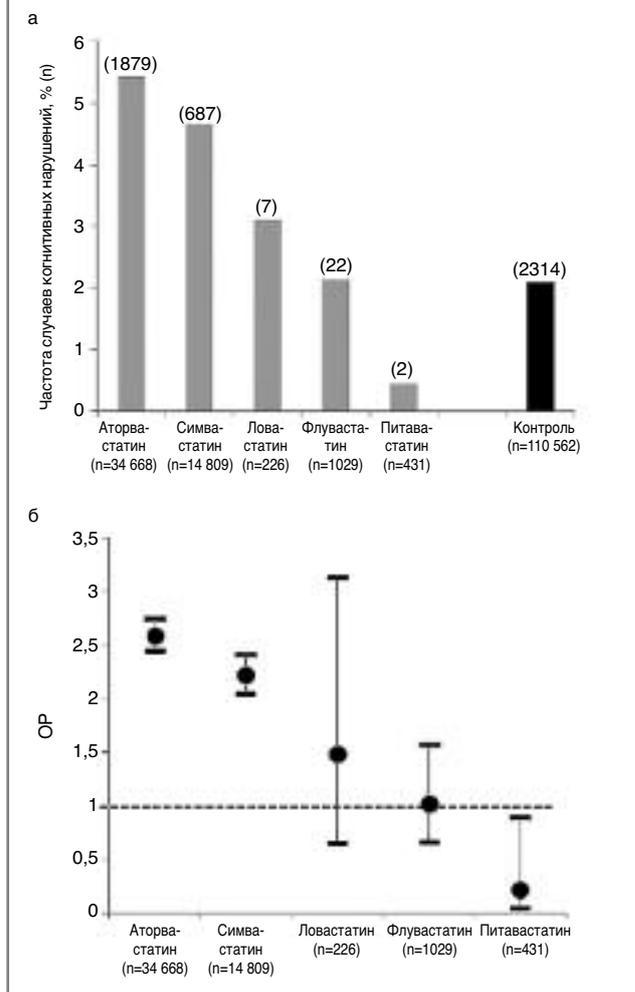
Таким образом, холестерин жизненно важен для работы мозга. Поскольку синтез холестерина имеет важное значение для нормального функционирования мозга, теоретически возможно, что чрезмерное ингибирование путей синтеза холестерина может привести к нейрокогнитивным побочным эффектам. Статины могут снижать синтез холестерина в мозге и мешать образованию и функционированию миелина. Они могут влиять на когнитивные функции через их влияние на уровень холестерина. В то же время статины имеют плейотропные эффекты, не связанные с их влиянием на холестерин. В доклинических исследованиях было показано, что статины уменьшают продукцию β -амилоида [4].

Сообщения о случаях когнитивных нарушений при приеме статинов

Первые 60 сообщений о пациентах с потерей памяти, связанной с приемом статинов, были получены из системы контроля FDA и систематизированы в 2003 г. L. Wagstaff и соавт. [5]. Симвастатин получали 36 пациентов, 23 – аторвастатин и 1 – правастатин. Около 50% пациентов от-

Рис. 1. Результаты анализа сообщений о когнитивных нарушениях, связанных с применением статинов, из базы данных FDA; а – сравнение частоты случаев для препаратов; б – ОР для препаратов [7].

Fig. 1. Results of analysis of reports of cognitive dysfunction associated with statins use form FDA database; а – comparison of prevalence of cases for medications; б – risk ratio (RR) for medications [7].



метили когнитивные побочные эффекты в течение 2 месяцев терапии статинами. Отметили улучшение состояния после прекращения приема препаратов 14 (56%) из 25 пациентов. А у 4 пациентов, которым повторно был назначен статин, потеря памяти возобновилась во время терапии.

Следующая серия 171 случая когнитивных нарушений при использовании статинов была выделена из базы данных Statin Effects Study (Университета Калифорнии Сан-Диего) в 2009 г. [6]. Аторвастатин получали 70% пациентов, 41% – симвастатин, 25% – правастатин, 12% – ловастатин. Период времени до развития когнитивных нарушений сильно варьировал и в среднем составил 53 нед. Изучение причинно-следственной связи когнитивных нарушений с приемом статинов по шкале Наранжо показало 128 (75%) случаев определенной (definite) и вероятной (probable) связи и 43 (25%) случая возможной (possible) связи. Прекратили прием статинов 143 пациента, из них в 90% случаев было отмечено улучшение и в 38% полное устранение когнитивных проблем в течение нескольких недель после прекращения приема статинов (среднее время до выздоровления 2,5 нед). У 13% пациентов с разрешением симптомов после прекращения терапии статинами при повторном воздействии статинов вновь проявились когнитивные проблемы. У 143 пациентов когнитивные нарушения ассоциировались со значимым снижением качества жизни по 7 доменам: эмоциональное состояние, настроение, семейные отношения, социальная активность, профессиональные

Таблица 1. Результаты наблюдательных исследований по изучению связи между применением статинов и когнитивными функциями
Table 1. Results of observational studies on study of association between statin use and cognitive dysfunction

Характеристика исследования	Число пациентов (возраст)	Длительность наблюдения	Критерии оценки	ОР
«Случай-контроль», 2000 [10]	1364 (старше 50 лет)	–	Диагноз деменции	0,29*
«Случай-контроль», 2002 [11]	655 (52–98 лет)	–	MMSE, диагноз деменции	0,23*
«Случай-контроль», 2002 [12]	2305 (старше 65 лет)	–	MMSE, диагноз деменции	0,26*
Проспективное, 2002 [13]	1037 (средний возраст 71,1 года)	4 года	MMSE	0,67
Ретроспективное когортное, 2007 [14]	1 290 071 (средний возраст 74,6 года)	–	Диагноз деменции	0,46* симва- статин 0,91 аторва- статин
Проспективное когортное, 2008 [15]	1674 (средний возраст 70 лет)	5 лет	MMSE	0,52*
Проспективное когортное, 2009 [16]	6992 (средний возраст 69,4 года)	9 лет	MMSE, GMS	0,57*
Проспективное популяционное, 2015 [17]	57 669 (средний возраст 70 лет)	12 лет	Диагноз деменции	0,83*
Одномоментное когортное, 2010 [18]	24 595 (старше 45 лет)	–	SIS	1,03
Проспективное популяционное, 2010 [19]	2196 (средний возраст 73,3 года)	2 года	MMSE и другие тесты	1,1
Проспективное когортное, 2005 [20]	2798 (старше 65 лет)	1 год	MMSE, диагноз деменции	1,08
Проспективное когортное, 2013 [21]	3587 (средний возраст 72,6 года)	3,4 года	MMSE	Недостаточно
Проспективное когортное, 2007 [22]	756 (средний возраст 74,5 года)	–	Trail Making Test	Недостаточно
Ретроспективное когортное, 2014 [23]	13626 (средний возраст 61 год)	6 лет	Диагноз деменции	1,56*
Ретроспективное когортное, 2015 [24]	991 570 (средний возраст 63,8 года)	30 дней	Диагноз деменции	4,4*

*Наличие статистической значимости. MMSE – опросник Modified Mini-Mental State Examination; GMS – опросник Geriatric Mental State schedule; SIS – опросник Six-Item Screener.
 *Statistical significance. MMSE – Modified Mini-Mental State Examination questionnaire; GMS – Geriatric Mental State schedule questionnaire; SIS – Six-Item Screener questionnaire.

функции, домашние функции, развлекательные мероприятия и общее качество жизни ($p < 0,00000001$).

В этих сообщениях когнитивные нарушения проявлялись чаще всего в форме транзиторной или кратковременной амнезии, которая произошла через несколько месяцев после начала терапии статинами или после увеличения дозы препаратов. Когнитивные нарушения обычно были обратимыми после прекращения терапии статинами и не были связаны с развитием деменции.

В дальнейшем полный анализ базы данных более 16 млн спонтанных сообщений о побочном действии в системе FDA с 2004 по 2012 г. выявил 190 727 случаев неблагоприятного действия статинов, из них 3287 случаев описывали когнитивные нарушения, связанные с применением статинов [7]. Детальный анализ показал значительно более высокий риск для липофильных статинов, которые легче проникают через гематоэнцефалический барьер (диапазон относительного риска – ОР 1,47–3,51), по сравнению с гидрофильными статинами (диапазон ОР 0,69–1,64); рис. 1. Наиболее высокий риск развития когнитивных нарушений наблюдался для липофильных аторвастатина (ОР 2,59) и симвастатина (ОР 2,22) в сравнении с контролем. Другие липофильные препараты (флувастатин, ловастатин, питевастатин) имели относительно мало неблагоприятных сообщений, а гидрофильные статины (розувастатин, правастатин) не выявили доказательств, свидетельствующих о повышенном риске когнитивной дисфункции.

Еще в одной публикации S. Cham и соавт. представлено более подробное описание серии из 12 случаев поведенческих и психических расстройств на фоне приема статинов [8]. Характеристика их симптомов включала не только нарушение памяти, но и депрессию, безрадостность, безнадежность, агрессию, тревожность, беспокойство, раздражительность, повышенную эмоциональную реактивность, потерю интереса к деятельности, общению и даже склонность к суициду. Заметные изменения настроения и поведения у всех пациентов начались после начала приема статина; симптомы сохранялись или прогрессировали с продолжением использования препарата во всех случаях. При проведении оценки причинно-следственной связи по

шкале Наранжо с учетом временной связи между приемом препарата и изменением настроения и поведения, а также между прекращением приема препарата и разрешением симптомов 8 случаев были отнесены к определенным и вероятным, остальные к возможным.

Таким образом, анализ спонтанных сообщений о негативном нейроккогнитивном эффекте статинов выявил, что сильные липофильные препараты (аторвастатин и симвастатин) составляют значительно большую долю побочных эффектов, по сравнению с другими менее сильными или менее липофильными и гидрофильными препаратами.

Наблюдательные исследования по влиянию статинов на когнитивные функции

В нескольких наблюдательных исследованиях изучалась связь между приемом статинов и когнитивными функциями. Большинство исследований показали либо положительный эффект, либо отсутствие влияния статинов на когнитивные функции. Так, систематический обзор 15 наблюдательных исследований в 8 из них обнаружил связь между применением статинов и улучшением когнитивной функции, в 5 исследованиях не обнаружено влияния статинов на когнитивные функции, а в 2 исследованиях была обнаружена связь между приемом статинов и повышенным риском снижения когнитивных функций (табл. 1) [9]. Так, в крупном проспективном популяционном исследовании при наблюдении 57 669 пациентов старше 65 лет за период около 12 лет не установлено более высокой частоты развития деменции на фоне применения статинов против группы контроля [17]. В другом крупном ретроспективном исследовании изучались острые эффекты лечения статинами и риск снижения когнитивной функции [24]. В этом исследовании сравнивались 482 543 пользователя статинов с двумя контрольными группами: 482 543 пациента, не принимавших липидснижающие препараты, и 26 484 пользователя других липидснижающих средств, кроме статинов. Статины показали повышенный риск острой потери памяти в течение 30-дневного периода воздействия (ОР 4,4), причем повышенный риск наблюдался для аторвастатина и симвастатина (ОР 2,4 и 3,53 соответственно). После ис-

Таблица 2. ОР развития когнитивных нарушений в метаанализе К. Richardson и соавт. (2013 г.) [30] Table 2. RR of cognitive dysfunction development in K. Richardson et al. (2013) metaanalysis [30]			
Тип исследования	Деменция	Болезнь Альцгеймера	Умеренные когнитивные нарушения
Когортные исследования	0,87 (0,82–0,92)	0,79 (0,63–0,99)	0,66 (0,51–0,86)
Исследования «случай–контроль»	0,25 (0,14–0,46)	0,56 (0,41–0,78)	0,37 (0,16–0,84)
Перекрестные исследования	0,54 (0,22–1,33)	0,45 (0,35–0,58)	0,97 (0,87–1,09)

Примечание. Представлены значения ОР (ДИ); значения менее 1,0 свидетельствуют о преимуществе статинов в снижении частоты случаев [30].
Note. Risk ratio (RR) values are presented; values less than 1.0 indicate the advantage of statins in reducing the frequency of cases [30].

ключения из 119 072 пациентов с острой потерей памяти лиц с ранее существовавшими хроническими состояниями, прогнозирующими потерю памяти, оставшиеся 68 028 пациентов показали существенно меньший риск развития острой потери памяти (ОР 0,93).

В недавно опубликованном проспективном наблюдательном когортном исследовании в Канаде с участием 28 815 пожилых пациентов (средний возраст 76 лет) с перенесенным нетяжелым сотрясением головного мозга без предшествующих когнитивных нарушений проведен анализ влияния статинов на развитие деменции [25]. Пациенты наблюдались в течение длительного периода времени с 1993 до 2016 г., 24,5% пациентов получали статины. В результате наблюдения у 4727 пациентов развилась деменция в течение среднего периода наблюдения 3,9 года, что составило 1 случай на 6 пациентов. Пациенты, получавшие статины, имели сниженный риск развития деменции на 13%, по сравнению с пациентами, которые не получали статин (ОР 0,87, доверительный интервал – ДИ 0,81–0,93, $p < 0,001$).

Таким образом, среди большого числа наблюдательных исследований получено больше данных в пользу отсутствия негативного влияния статинов на когнитивные функции и в пользу предупреждения развития деменции.

Рандомизированные клинические исследования по влиянию статинов на когнитивные функции

В трех крупных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) изучалось влияние статинов на когнитивные функции в качестве вторичной конечной точки.

В крупном исследовании HPS (Heart Protection Study), включавшем 20 536 пациентов в возрасте 40–80 лет, изучалось влияние симвастатина в дозе 40 мг/сут на частоту развития инсультов в сравнении с плацебо в течение среднего периода лечения 5,3 года [26]. Вторичным исходом проводилась оценка когнитивной функции с помощью специального телефонного опросника. Не было различий между группами лечения в доле пациентов с выявленными когнитивными нарушениями (23,7% в группе симвастатина и 24,2% в группе плацебо) и частоте развития деменции (0,3% в обеих группах). Важно отметить, что когнитивная функция измерялась только один раз в конце исследования, поэтому отсев из-за когнитивных нарушений во время исследования мог повлиять на результаты.

Близкие результаты были получены в другом крупном исследовании PROSPER (Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk for Vascular Disease), в котором изучалась эффективность правастатина в дозе 40 мг/сут по предупреждению сердечно-сосудистых исходов у 5804 пожилых пациентов (средний возраст 75 лет) в сравнении с плацебо [27]. Когнитивную функцию оценивали неоднократно в 6 разных временных точках во время исследования с использованием 4 нейропсихологических тестов, включая MMSE. После среднего периода наблюдения 42 мес в обеих группах наблюдалось достоверное снижение когнитивных функций, но различия между группами, получавшими правастатин и плацебо, не было.

В недавно завершеном крупном исследовании HOPE-3 (Heart Outcomes Prevention Evaluation-3), включавшем 12 705 пациентов с умеренным сердечно-сосудистым риском,

также в качестве вторичной конечной точки изучали влияние антигипертензивной терапии (кандесартан/гидрохлоротиазид) и розувастатина в дозе 10 мг/сут на когнитивные функции в субисследовании у 2361 пациента старше 70 лет (средний возраст 74 года) [28]. Оценку когнитивных функций проводили с помощью трех различных тестов (Digit Symbol Substitution Test – DSST), Montreal Cognitive Assessment – MoCA), TrailMaking Test Part B – TMT-B) в начале и в конце исследования, средний период лечения составил 5,6 года; критериями значимости снижения считали: 5 баллов и более по DSST, 2 балла и более по MoCA, 10% и более по TMT-B. Результаты оценок показали некоторое снижение когнитивных функций по всем тестам как в группах розувастатина, так и в группе плацебо. Число пациентов, достигших степени снижения в соответствии с критериями, также не различалось между группами (ОР 1,0), что означало отсутствие повреждающего действия розувастатина, впрочем, и защитного эффекта.

Кроме того, в систематическом обзоре ряда небольших РКИ (число участников в каждом не более 300), спланированных для изучения эффектов разных статинов на когнитивные функции, не было получено ухудшения нейрокогнитивности, и наоборот в некоторых исследованиях отмечено благоприятное влияние статинов [9].

Таким образом, результаты РКИ не показали негативно-го влияния статинов на когнитивные функции при длительном лечении. Кроме того, в настоящее время в Австралии проводится еще одно крупное многоцентровое РКИ STAtins for Reducing Events in the Elderly (STAREE, 2015–2022 гг.) по изучению влияния аторвастатина на смертность, частоту развития деменции и нарушений по шкале KATZ ADL, а также сердечно-сосудистые исходы у 18 тыс. пациентов старше 70 лет [29], которое поможет ответить на вопрос, оказывают ли статины повреждающее или защитное действие на когнитивные функции.

Метаанализы исследований по влиянию статинов на когнитивные функции

Один из первых крупных метаанализов по изучению влияния статинов на когнитивные функции был проведен К. Richardson и соавт. в 2013 г. [30]. Метаанализ включал 3 РКИ, 16 когортных исследований, 4 исследования «случай–контроль» и 4 перекрестных исследования, которые оценивались отдельно по трем критериям: деменция, болезнь Альцгеймера и умеренное когнитивное нарушение или любое изменение когнитивной деятельности, связанное с глобальными показателями когнитивной эффективности, исполнительной функцией, декларативной памятью, скоростью обработки или визуальным восприятием. Результаты метаанализа свидетельствуют о том, что не наблюдалось увеличения числа случаев развития деменции или умеренных когнитивных нарушений, или каких-либо изменений когнитивных показателей в исследованиях разного типа, хотя количественный анализ данных РКИ провести не удалось из-за разнородности использованных тестов (табл. 2).

В следующем метаанализе 16 исследований, объединившем РКИ и проспективные когортные исследования, проводилась оценка влияния статинов на когнитивные функции пациентов, не имеющих когнитивных расстройств,

при краткосрочном воздействии (менее 1 года) с помощью валидированных тестов (Digit Symbol Substitution Test, DSST) и длительным воздействием (более 1 года) по выявлению деменции [31]. Результат метаанализа краткосрочных исследований показал преимущество статинов по опроснику DSST в способности воспроизводить больше символов в течение 90 с (ОР 1,65, ДИ -0,03–3,32). Результаты метаанализа 8 долгосрочных исследований (от 3 до 24,9 года) также выявили преимущество приема статинов по снижению риска развития деменции (ОР 0,71, ДИ 0,61–0,82, $p < 0,00001$). Метаанализ, по данным 5 исследований со средним периодом наблюдения в 6,2 года, показал снижение абсолютного риска развития деменции на 2% и число пациентов, которым необходимо пролечить статинами для предотвращения 1 случая деменции, равное 50.

Был проведен метаанализ только РКИ, в которых любым исходом (побочным эффектом или применением нейропсихологических когнитивных тестов) указывали влияние статинов на когнитивные функции [32]. Включено 25 РКИ с участием 46 836 пациентов; наибольшее число исследований связано с применением симвастатина (8 РКИ) и ловастатина (6 РКИ). Анализ 14 РКИ с участием пациентов без когнитивных расстройств, в которых применялись различные тесты для оценки когнитивных функций, не выявил достоверных изменений со стороны глобальных функций (множественные домены), внимания, исполнительности, памяти, скорости мышления. Динамика показателей тестов варьировала от -0,35 до 0,10 (в среднем 0,01). Таким образом, во всех когнитивных тестах не обнаружено доказательств неблагоприятного влияния статинов на когнитивные функции. В 4 РКИ участвовали 1153 пациента с болезнью Альцгеймера (средний возраст 68 лет); показана слабopоложительная динамика тестов в пользу статинов, а по шкале MMSE эта динамика была статистически достоверной ($p < 0,05$), что свидетельствует о способности статинов замедлять прогрессирование деменции.

Эти результаты по исследованию эффектов статинов у пациентов с деменцией были подтверждены в Кокрейновском метаанализе [33]. Еще в одном Кокрейновском метаанализе проводилось изучение влияния статинов у пациентов с риском деменции (анамнез или риск цереброваскулярного заболевания) [34]. Были включены всего 2 РКИ с участием 26 340 пациентов в возрасте 40–82 лет (44% были старше 70 лет); критериями оценки были диагноз деменции (Альцгеймера или сосудистой) и динамика по шкале

MMSE; длительность наблюдения составила от 3 до 5 лет. Частота диагноза деменции оказалась одинаково низкой в группе лечения статинами или плацебо – 31 случай на 10 тыс. пациентов (ОР 1,0), а динамика индекса по шкале MMSE составила 0,06 и не была клинически и статистически значимой.

В одном из последних метаанализов проводилось изучение дозозависимости влияния статинов на когнитивные функции [35]. В анализ включено 31 наблюдательное исследование с участием 3 332 706 пациентов и 184 666 случаев деменции. Результаты метаанализа показали, что использование статинов связано с уменьшением риска деменции (ОР 0,85, ДИ 0,80–0,89) в том числе с уменьшением риска болезни Альцгеймера (ОР 0,81, ДИ 0,73–0,89) и деменции (ОР 0,81,

ДИ 0,73–0,89). Изучение взаимосвязи между длительностью применения статинов и риском развития деменции выявило тенденцию к снижению риска: увеличение длительности приема на 1 год сопровождается постепенным дополнительным снижением риска на 20% ($p < 0,001$); рис. 2. Изучение дозозависимости статинов и риска деменции выявило тенденцию к снижению риска: увеличение средней суточной дозы статинов на 5 мг сопровождается дополнительным снижением риска на 11% ($p < 0,001$), хотя более высокие дозы, наоборот, способствуют существенному повышению риска (рис. 3).

Таким образом, метаанализы наблюдательных исследований и РКИ не показали негативного влияния статинов на когнитивные функции и развитие деменции.

Рис. 2. Взаимосвязь между длительностью применения статинов и риском развития деменции, по данным метаанализа X. Zhang [35].

Fig. 2. Association between duration of statins use and risk of dementia development in X. Zhang et al. metaanalysis [35].

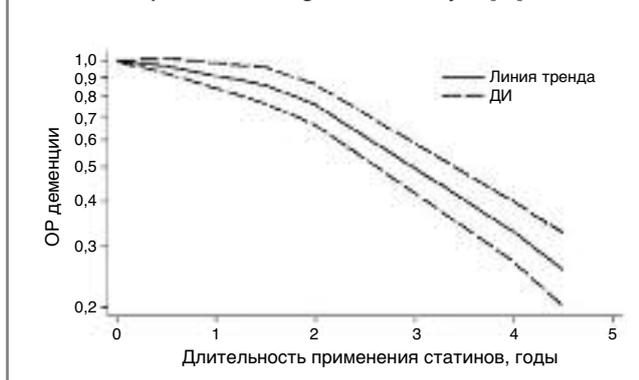
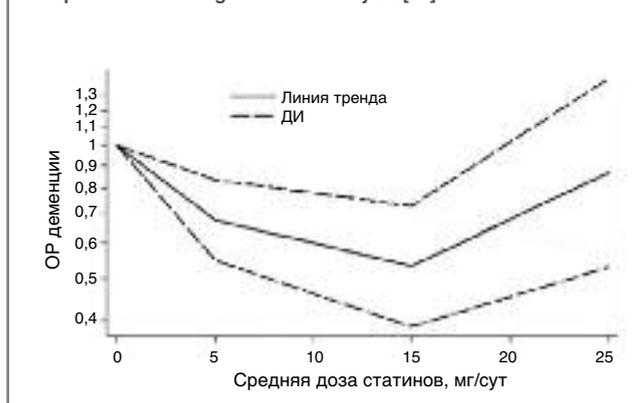


Рис. 3. Взаимосвязь между дозой статинов и риском развития деменции, по данным метаанализа X. Zhang [35].

Fig. 3. Association between statins dose and risk of dementia development in X. Zhang et al. metaanalysis [35].



Заключение

Имеющиеся данные о влиянии статинов на когнитивные функции являются достаточно спорными и противоречивыми даже после объединения результатов в метаанализы. Результаты РКИ также неоднозначны, так как в них целенаправленно не исследовали данную проблему. Тем не менее имеются случаи развития транзиторных нейрокognитивных расстройств при лечении статинами, и в то же время есть данные, свидетельствующие о способности статинов снижать риск развития и прогрессирования деменции [36].

Существуют возможные объяснения эффектам статинов на когнитивные функции. Так, считают маловероятным, что снижение уровня холестерина в периферической сыворотке влияет на когнитивные функции. Однако более вероятно, что локальное влияние на уровень холестерина в центральной нервной системе ответственно за когнитивные нарушения. Высказана гипотеза о том, что применение высоких доз и высокая липофильность отдельных препаратов статинов может привести к локальному снижению уровня холестерина в мозге и, как следствие, к когнитивным нарушениям [37]. Об этом могут свидетельствовать результаты исследований, нашедшие объединение в метаанализе о дозозависимости взаимосвязи статинов и когнитивных нарушений.

Низкий уровень холестерина в мембранах нейронов может привести к снижению вязкости липидов и повлиять на синтез нейротрансмиттеров, что приведет к снижению функционирования синапсов в мозге. Снижение уровня холестерина в центральной нервной системе на фоне приема статинов может оказывать негативное влияние на формирование миелиновой оболочки и повлиять на обработку информации и познание. Поскольку уровни холестерина возвращаются к исходному уровню после прекращения приема статинов, этот механизм может объяснить обратимый характер когнитивных нарушений.

Исследования также показали большую пользу статинов для снижения риска развития деменции или болезни Альцгеймера, в том числе у пациентов с врожденными аномалиями, подвергающимися их гиперлипидемии. Это, возможно, связано с положительным влиянием статинов на восстановление гомеостаза холестерина, который необходим для нормального физиологического функционирования. Кроме того, широко известный переносчик холестерина аполипопротеин E₄ (apoE₄) является важным фактором риска и генетическим маркером семейной болезни Альцгеймера и играет важную роль в отложении β-амилоида и формировании сенильных бляшек. Астроциты и микроглия являются основными источниками apoE в мозге, они секретируют apoE из ключевых белков и мевалоната. Статины ингибируют синтез мевалоната, а значит ингибируют

секрецию apoE и снижают уровни внеклеточного apoE, тем самым предотвращая образование сенильных бляшек и улучшая когнитивную функцию при деменции [34].

Защитные эффекты статинов также могут полностью зависеть от их эффектов снижения уровня холестерина. Это подтверждается способностью статинов уменьшать ишемию в головном мозге, влияя на функцию эндотелиальных клеток и кровотоков, уменьшая окисление ЛПНП, повышая стабильность атеросклеротических бляшек, подавляя пролиферацию сосудистых гладких мышц, агрегацию тромбоцитов и уменьшая воспаление сосудов [1].

Текущая литература поддерживает гипотезу о том, что статины потенциально ответственны как за обратимые краткосрочные когнитивные нарушения, так и за снижение риска деменции. Предполагаемые механизмы для каждого из этих эффектов, вероятно, не зависят друг от друга и могут происходить одновременно.

Поэтому в настоящее время продолжают активные исследования и публикации по данной проблеме. Важно понимать, что не все пациенты могут иметь потенциальный риск развития когнитивных расстройств на фоне статинов, и поэтому необходимо выявление подгрупп пациентов, которые могут быть более восприимчивы к одному или обоим из этих эффектов. Пациенты с наивысшим риском когнитивных нарушений – это лица с повышенной восприимчивостью, лица с метаболическим синдромом и принимающие липофильные статины. Большая часть доказательств, подтверждающих значение статинов в профилактике деменции и болезни Альцгеймера, относится к пациентам, подвергшимся воздействию статинов в среднем, а не в более позднем возрасте. Это говорит о том, что польза от статинов может быть ограничена стадией сосудистой профилактики болезни Альцгеймера и деменции. Отдельные данные свидетельствуют о том, что сниженный риск развития деменции со статинами может быть ограничен пациентами с гиперлипидемией в среднем возрасте [37].

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

- Liao JK, Laufs U. Pleiotropic effects of statins. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2005; 45: 89–118.
- FDA Drug Safety Communication: important safety label changes to cholesterol-lowering statin drugs [article online], 2012. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm293101.htm#hcp>
- Benaroch EE. Brain cholesterol metabolism and neurologic disease. *Neurology* 2008; 71: 1368–73.
- Shepardson NE, Shankar GM, Selkoe DJ. Cholesterol level and statin use in Alzheimer disease: I. Review of epidemiological and preclinical studies. *Arch Neurol* 2011; 68: 1239–44.

5. Wagstaff LR, Mitton MW, Arvik BM, Doraiswamy PM. Statin-associated memory loss: analysis of 60 case reports and review of the literature. *Pharmacotherapy* 2003; 23: 871–80.
6. Evans MA, Golomb BA. Statin-associated adverse cognitive effects: survey results from 171 patients. *Pharmacotherapy* 2009; 29 (7): 800–11.
7. Sahebzamani FM, Munro CL, Marroquin OC et al. Examination of the FDA warning for statins and cognitive dysfunction. *J Pharmacovigilance* 2014; 2 (4): 141. DOI: 10.4172/2329-6887.10001418
8. Cham S, Koslik HJ, Golomb BA. Mood, personality, and behavior changes during treatment with statins: a case series. *Drug Saf Case Rep* 2016; 3 (1): 1.
9. Bitzur R. Remembering Statins: Do statins have adverse cognitive effects? *Diabetes Care* 2016; 39 (Suppl. 2): S253-9.
10. Jick H, Zornberg GL, Jick SS et al. Statins and the risk of dementia. *Lancet* 2000; 356: 1627–31.
11. Hajjar I, Schumpert J, Hirth V et al. The impact of the use of statins on the prevalence of dementia and the progression of cognitive impairment. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2002; 57: M414–8.
12. Rockwood K, Kirkland S, Hogan DB et al. Use of lipid-lowering agents, indication bias, and the risk of dementia in community-dwelling elderly people. *Arch Neurol* 2002; 59: 223–7.
13. Yaffe K, Barrett-Connor E, Lin F, Grady D. Serum lipoprotein levels, statin use, and cognitive function in older women. *Arch Neurol* 2002; 59: 378–84.
14. Wolozin B, Wang SW, Li NC et al. Simvastatin is associated with a reduced incidence of dementia and Parkinson's disease. *BMC Med* 2007; 5: 20.
15. Cramer C, Haan MN, Galea S et al. Use of statins and incidence of dementia and cognitive impairment without dementia in a cohort study. *Neurology* 2008; 71: 344–50.
16. Haag MD, Hofman A, Koudstaal PJ et al. Statins are associated with a reduced risk of Alzheimer disease regardless of lipophilicity. The Rotterdam Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 13–7.
17. Wu CK, Yang YH, Lin TT et al. Statin use reduces the risk of dementia in elderly patients: a nationwide data survey and propensity analysis. *J Intern Med* 2015; 277: 343–52.
18. Glasser SP, Wadley V, Judd S et al. The association of statin use and statin type and cognitive performance: analysis of the reasons for geographic and racial differences in stroke (REGARDS) study. *Clin Cardiol* 2010; 33: 280–8.
19. Benito-León J, Louis ED, Vega S, Bermejo-Pareja F. Statins and cognitive functioning in the elderly: a population-based study. *J Alzheimers Dis* 2010; 21: 95–102.
20. Rea TD, Breitner JC, Psaty BM et al. Statin use and the risk of incident dementia: the Cardiovascular Health Study. *Arch Neurol* 2005; 62: 1047–51.
21. Steenland K, Zhao L, Goldstein FC, Levey AI. Statins and cognitive decline in older adults with normal cognition or mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 2013; 61: 1449–55.
22. Agostini JV, Tinetti ME, Han L et al. Effects of statin use on muscle strength, cognition, and depressive symptoms in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55: 420–5.
23. Lilly SM, Mortensen EM, Frei CR et al. Comparison of the risk of psychological and cognitive disorders between persistent and nonpersistent statin users. *Am J Cardiol* 2014; 114: 1035–9.
24. Strom BL, Schinnar R, Karlawish J et al. Statin therapy and risk of acute memory impairment. *JAMA Intern Med* 2015; 175: 1399–405.
25. Redelmeier DA, Manzoor F, Thiruchelvam D. Association between statin use and risk of dementia after a concussion. *JAMA Neurol* 2019. DOI: 10.1001/jamaneurol.2019.1148
26. Collins R, Armitage J, Parish S et al. Heart Protection Study Collaborative Group. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet* 2004; 363: 757–67.
27. Trompet S, van Vliet P, de Craen AJ et al. Pravastatin and cognitive function in the elderly. Results of the PROSPER study. *J Neurol* 2010; 257: 85–90.
28. Bosch J, O'Donnell M, Swaminathan B et al. Effects of blood pressure and lipid lowering on cognition. Results from the HOPE-3 study. *Neurology* 2019; 92: e1-e12.
29. A Clinical Trial of STAtin Therapy for Reducing Events in the Elderly (STAREE). [ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02099123](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02099123).
30. Richardson K, Schoen M, French B et al. Statins and cognitive function: a systematic review. *Ann Intern Med* 2013; 159: 688–97.
31. Swiger KJ, Manalac RJ, Blumenthal RS et al. Statins and cognition: a systematic review and meta-analysis of short- and long-term cognitive effects. *Mayo Clin Proc* 2013; 88: 1213–21.
32. Ott BR, Daiello LA, Dahabreh IJ et al. Do statins impair cognition? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gen Intern Med* 2015; 30: 348–58.
33. McGuinness B, Craig D, Bullock R et al. Statins for the treatment of dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 7: CD007514.
34. McGuinness B, Craig D, Bullock R, Passmore P. Statins for the prevention of dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 1: CD003160.
35. Zhang X, Wen J, Zhang Z. Statins use and risk of dementia: a dose-response meta-analysis. *Medicine* 2018; 97 (30): e11304.
36. Chatterjee S, Krishnamoorthy P, Ranjan P et al. Statins and cognitive function: an updated review. *Curr Cardiol Rep* 2015; 17: 4.
37. Schultz BG, Patten DK, Berlau DJ. The role of statins in both cognitive impairment and protection against dementia: a tale of two mechanisms. *Transl Neurodegener* 2018; 7: 5.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Леонова Марина Васильевна – чл.-кор. РАЕН, д-р мед. наук, проф., клинический фармаколог, член Межрегиональной общественной организации «Ассоциация клинических фармакологов России». E-mail: anti23@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8228-1114>

Marina V. Leonova – Corr. Memb. of RANS, D. Sci. (Med.), Prof., Interregional Public Organization "Association of Clinical Pharmacologists in Russia". E-mail: anti23@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8228-1114>

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.06.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.08.2019